



Bioteknologinemnda

The Norwegian Biotechnology Advisory Board

Helse- og omsorgsdepartementet
Postboks 8011 Dep
0030 Oslo

Vår ref: 632.21-07/004-002

Deres ref: 200604676-/KJJ

Dato: 31.01.2007

Høringsnotat med forslag til lov om bruk av levende biologisk materiale fra dyr ved medisinsk behandling av mennesker (xenotransplantasjon)

Bioteknologinemnda har behandlet høringen på nemndsmøtene 6. desember 2006 og 24. januar 2007. Professor Michael Breimer holdt foredrag om xenotransplantasjon på møtet 6. desember. Breimer er professor og overlege ved avdeling for kirurgi, Institutt for kliniske spesialiteter, Sahlgrenska Akademien, Göteborg Universitet.

Kort sammendrag

Xenotransplantasjon er et forskningsfelt i en tidlig fase. Det gjenstår mye forskning før de praktiske utfordringene knyttet til xenotransplantasjon er løst og man har fått mer kunnskap om risikoen knyttet til utvikling av nye sykdommer.

Bioteknologinemnda mener at det midlertidige forbudet (moratoriet) mot xenotransplantasjon har fungert i praksis og bør videreføres. En videreføring av moratoriet vil også bidra til å hindre overselging av et felt som i dag ikke fremstår som spesielt lovende.

Bioteknologinemnda er av den oppfatning at lovgivning knyttet til xenotransplantasjon ikke bør reguleres i en egen lov, men innlemmes i allerede eksisterende lovgivning som bioteknologiloven eller transplantasjonsloven.

Bioteknologinemnda er av den oppfatning at det også etter xenotransplantasjon, bør være adgang til å trekke sitt samtykke til oppfølging og kontroll.

Bioteknologinemnda ønsker å fremheve at den er positiv til grunnforskning knyttet til xenotransplantasjon.

1. Bakgrunn

Med xenotransplantasjon menes overføring av organer, vev, celler eller annet materiale fra dyr til mennesker. Det kalles også xenotransplantasjon om det overføres menneskeceller, som utenfor kroppen har vært i kontakt med organer, vev, celler eller annet materiale fra dyr.

Sosial- og helsedepartementet satte i desember 1999 ned et utvalg, ledet av fylkesmann Inger Lise Gjærv, som skulle vurdere ulike sider ved xenotransplantasjon. Utvalget leverte i juni 2001

utredningen NOU 2001:18 Xenotransplantasjon. Utredningen ble sendt på en bred høring. I påvente av en permanent regulering ble det i mai 2001 vedtatt et midlertidig forbud mot xenotransplantasjon som ble tatt inn i transplantasjonsloven. Forbudet gikk i første omgang til 1. januar 2003, men har siden blitt forlenget til 1. januar 2005, 1. januar 2007 og 1. januar 2008. 1. juni 2004 uttalte sosialkomiteen i Innst.O.nr.85 (2003-2004) ”*Stortinget ber Regjeringen om å utarbeide ny lov om xenotransplantasjon, basert på Europarådets retningslinjer av 19. juni 2003, ut fra målsetningen om at loven skal tre i kraft fra 1. januar 2007. [...] Stortinget ber Regjeringen om å ta initiativ til opprettelse av et organdonorregister og legge fram saken for Stortinget i løpet av våren 2005.*” I forbindelse med den siste forlengelsen av moratoriet uttalte flertallet i helse- og omsorgskomiteen ”*Flertallet forutsetter at arbeidet med en ny norsk lovgivning er godt i gang, slik at en ny lov kan være på plass 1. januar 2008.*”

Når det gjelder etiske hensyn relatert til xenotransplantasjon vil Bioteknologinemnda vise til sin høringsuttalelse av 08.10.2001 til NOU 2001:18 Xenotransplantasjon. I og med at det ikke har tilkommet vesentlig ny viten på dette feltet de siste fem årene er denne fortsatt aktuell.

2. Status på forskningsfronten med hensyn på xenotransplantasjon

Xenotransplantasjon var på slutten av 1990-tallet et forskningsfelt som ble spådd en rask og lovende utvikling. Pasienter som var i behov av et organ fikk inntrykk av at løsningen var nær.

Forskningen på xenotransplantasjon har de siste årene imidlertid stagnert kraftig på grunn av flere faktorer. Noen av disse er:

- Det har vist seg meget vanskelig å redusere den kraftige immunologiske avstøtningen man observerer ved transplantasjon av organer fra gris til mennesker (eller andre primater)
- Frykten for nye virussykdommer, som en følge av blant annet PERV (porcint endogent retrovirus), har ikke blitt eliminert eller funnet neglisjerbar.
- Tilnærmet all industriell satsning har stoppet opp; dels som en følge av begrensede muligheter for å kunne tjene penger på kort/mellomlang sikt, negativ publisitet i forbindelse med kraftige demonstrasjoner mot dyreforsøk og begrensede mulighet til å gjøre kliniske studier.
- Forskning som benytter store dyr (som griser og aper) er meget kostnads- og tidkrevende noe som begrenser deler av denne forskningen til de største forskningssentrene i verden.
- Få land har et lovverk som tillater xenotransplantasjon.
- Alternative strategier (se avsnitt 7.2) fremstår i dag som mer lovende enn xenotransplantasjon.
- Det er i dag antatt en meget lang vei (trolig flere tiår) før regulær klinisk bruk av xenotransplantasjon kan være en realitet.

Det er de siste 20 årene gjennomført relativt få transplantasjoner av organer fra dyr til mennesker. Det har blant annet blitt transplantert hjerte, nyre og lever. Organene har hovedsakelig kommet fra sjimpanse, bavian og gris. I de fleste av disse forsøkene ble enten organet avstøtt raskt eller ga ingen eller i beste fall bare en marginal klinisk respons.

I tillegg til transplantasjon av dyreorganer er det aktuelt å transplantere celler fra gris. Eksempelvis er det transplantert beinmarg, nerveceller og insulinproduserende celler fra gris til mennesker. Det har også blitt gjort forsøk der blod, fra pasienter med leversvikt, blir ført gjennom en kolonne med leverceller fra gris før blodet blir sendt tilbake til pasienten igjen. Pasienter har med dette overlevd til en lever har blitt tilgjengelig for transplantasjon.

2.1. Immunologisk avstøtning

For å redusere avstøtningsreaksjonen har det blitt laget genetisk endrede griser som mangler noen av de molekylerne som menneskekroppen oppfatter som fremmede. Det er en lang rekke molekyler som er av betydning for avstøtningsreaksjonen, og hvilke og hvor mange av disse som må endres er foreløpig ukjent. Forsøk på å transplantere organer fra de grisene, som til nå er genetisk endret, til bavianer har ikke gitt spesielt oppløftende resultater. Det er imidlertid mulig at griser med flere endringer, ikke bare én enkelt, vil gi bedre resultater. Likevel er det grunn til å tro at problemer knyttet til immunologisk avstøtning vil være en av de største utfordringene for xenotransplantasjonsfeltet i mange år fremover.

Som en historisk bemerkning bør det nevnes at resultatene fra de første årene med organtransplantasjon fra/til mennesker heller ikke var særlig oppløftende og at det tok lang tid før organtransplantasjon ble tatt i bruk som regulær behandling.

2.2. PERV

Ved xenotransplantasjon har det vært fokusert på faren ved at det vil kunne oppstå nye virustyper ved at virus fra mennesker kombineres med virus fra dyret. Slike nye virustyper kan være farlige og for eksempel er det antatt at hiv, som er et retrovirus, har oppstått ved at virus fra aper har blitt kombinert med virus fra mennesker.

Retrovirus (PERV) utgjør en del av grisens arvestoff og kan dermed ikke fjernes som andre sykdomsfremkallende agens (for eksempel bakterier).

De siste års forskning knyttet til PERV har ikke fremskaffet ny kunnskap som vesentlig endrer risikosituasjonen for PERV. Imidlertid tror eksperter i dag at det med dagens mulighet for regelmessig oppfølging, rask diagnose, behandling og plassering av personer i isolat, at en eventuell ny virussykdom vil kunne være kontrollerbar. Det er heller ikke kommet ny viten som tilsier at faren for nye virussykdommer, som følge av xenotransplantasjon, er større enn først antatt. Det har for eksempel ikke latt seg gjøre å påvise ny sykdom hos de som har blitt transplantert med organer, vev eller celler fra griser eller fått rensset sitt blod med grisceller i en kolonne utenfor kroppen.

2.3. Grunnforskning

Forskningen relatert til xenotransplantasjon er i dag å betegne som grunnforskning. Basale spørsmål knyttet til den immunologiske avstøtningen, grisens anatomi og fysiologi i forhold til menneskets må besvares før det er aktuelt med velkontrollerte, kliniske studier på mennesker.

Selv med en aktiv forskning på xenotransplantasjon, spår eksperter på området at det vil ta mange år før xenotransplantasjon er etablert som klinisk behandling for noen sykdom. En slik aktiv forskning finnes ikke i dag og det er derfor spesielt vanskelig å forutsi når xenotransplantasjon vil kunne bli en realitet – om det noen gang vil skje.

Bioteknologinemnda vil påpeke viktigheten av et meget høyt kunnskapsnivå og gode forstudier før man går i gang med forsøk på mennesker. Dette gjelder også xenotransplantasjon og nemnda mener at man i dag ikke har tilstrekkelig kunnskap til at man bør starte studier på mennesker (som f.eks. transplantasjon av insulinproduserende celler fra gris). Et eksempel på kliniske studier som er startet opp for tidlig er forsøk med transplantasjon av adulte stamceller til hjertet til hjerteinfarktpasienter. I disse studiene er det rapportert om noen fatale og meget alvorlige bivirkninger, og få positive effekter.

3. Behov for en egen lov?

Departementet foreslår i høringsnotatet en ny, omfattende lov om xenotransplantasjon. Loven inneholder ni kapitler og 42 paragrafer. Denne loven foreslår blant annet å regulere:

- Informasjon og veiledning til pasient og pasientens nære personlige kontakter.
- Samtykke til xenotransplantasjon.
- Begrensninger i personlig handlefrihet, pasientplikter og bruk av tvang.
- Oppdrett og behandling av dyr brukt eller planlagt brukt i xenotransplantasjon.
- Godkjennings- og rapporteringsplikt – utøvers plikter – vilkår for pasientdeltagelse.
- Opprettelse og bruk av særskilte helseregistre og biobanker.

3.1. Ikke behov for en egen lov

I forbindelse med høringen til NOU 2001: 18 Xenotransplantasjon uttalte Bioteknologinemnda:

"En enstemmig Bioteknologinemnd mener at det i dag ikke er behov for en egen lov om xenotransplantasjon."

Argumentene som taler for en egen lov om xenotransplantasjon er generelt knyttet til at dette er et område som vanskelig lar seg passe inn i en av de eksisterende lovene. Mer spesifikt taler behovet for en langvarig oppfølging av de xenotransplanterte, eventuelt også med tvang, for en egen lovhjemmel.

Nylenna-utvalget pekte i NOU 2005:1 *God forskning – bedre helse* på det store mangfold av lover og regler som regulerer medisinsk forskning og at det snarere er behov for færre lover enn flere.

Bioteknologinemnda er av den oppfatning at når det gjelder xenotransplantasjon er det heller ikke nå behov for en egen lov om xenotransplantasjon. Det heller ikke noe som tyder på at behovet for en egen lov vil bli mer aktuelt de nærmeste årene. Skulle det senere oppstå et behov for en egen lovregulering mener Bioteknologinemnda at det bør være mulig å regulere også dette feltet i den eksisterende lovgivningen.

3.2. Alternativer til en egen lov

Det er flere lover som etter Bioteknologinemndas mening bør kunne benyttes for å etablere en god lovregulering på dette området.

Hvis moratoriet blir forlenget er det naturlig at bestemmelsen blir værende i transplantasjonsloven. En utvidet adgang til xenotransplantasjon kan også vurderes regulert i transplantasjonsloven.

Bioteknologiloven er imidlertid også egnet til å omfatte xenotransplantasjon. Dette blant annet fordi bioteknologiloven allerede har i) etablert et system der både praktiske, etiske og samfunnsmessige konsekvenser blir vurdert; ii) krav til samtykke; iii) en godkjenningsordning for de aktuelle virksomhetene; og iv) en rapporteringsplikt.

Regler knyttet til en biobank med prøver fra både pasient, dyr og transplantert materiale bør kunne reguleres i biobankloven og forhold knyttet til smitte og helsefare i smittevernlovgivingen. Andre hensyn knyttet til xenotransplantasjon vil kunne bli tatt vare på ved å benytte dyrevernloven, helsepersonelloven, pasientrettighetsloven, helseregisterloven, legemiddeloven og produktansvarsloven.

3.3. Livslang oppfølging av pasient og mulighet til å trekke samtykke

På grunn av frykten for dannelse av ny, potensiell smittsom, sykdom foreslås det i forslag til lov om xenotransplantasjon at pasienten ikke skal kunne trekke sitt samtykke til *inngrep i den personlige handlingsfrihet*. Hvis pasienten unnlater å møte til oppfølging og kontroll eller ta kontakt ved *vesentlige uforklarlige eller uventede symptomer, sykdom eller nedsatt helsetilstand* kan behandlende lege, etter en konkret vurdering, få myndighetene til å bruke tvang til å få utført undersøkelser. Dette for å beskytte andre mennesker og miljø.

Retten til å kunne trekke tilbake et samtykke gjelder generelt for all medisinsk forskning og behandling. Denne retten er sterk og det skal etter Bioteknologinemndas mening svært gode grunner til å begrense denne retten.

Bioteknologinemnda er av den oppfatning at det også etter xenotransplantasjon, bør være adgang til å trekke sitt samtykke til oppfølging og Bioteknologinemnda mener at det ikke er fremkommet tilstrekkelig tungtveiende grunner til å fravike prinsippet om retten til å trekke samtykket tilbake (se også avsnitt 3.4).

Bioteknologinemnda mener imidlertid at pasienten ikke skal kunne bli fjernet fra et xenoregister så lenge man har gjennomgått en xenotransplantasjon. Dette er parallelt med den begrensende retten man har til å få fjernet opplysninger fra sin egen journal.

3.4. Mulighet for tvang

Etter Bioteknologinemndas mening gir smittevernlovgivningen tilstrekkelig lovhjemmel til å utøve tvang ovenfor enkeltpersoner for å begrense skade på andre.

Bioteknologinemnda viser til smittevernlovens formålsparagraf som lyder "*Denne loven har til formål å verne befolkningen mot smittsomme sykdommer ved å forebygge dem og motvirke at de overføres i befolkningen, samt motvirke at slike sykdommer føres inn i Norge eller føres ut av Norge til andre land.*" Smittevernloven har videre bestemmelser om (§ 5-1) *plikter for en person som er smittet med en allmennfarlig smittsom sykdom* og (§ 5-2) om *tvungen legeundersøkelse*.

Bioteknologinemnda ser at det i forslaget til lov om xenotransplantasjon gis en større mulighet til å tvinge en frisk, xenotransplantert person til å gjennomføre kontroller enn smittevernlovgivningen som først slår inn når det er oppstått sykdom. I hvilken grad dette vil kunne bli et problem er usikkert, men tatt i betraktning at det trolig er mange år til det vil bli utført xenotransplantasjon i Norge og at de xenotransplanterte har en sterk egeninteresse i å bli jevnlig undersøkt taler for at dette fremstår som et teoretisk problem fremfor en reell praktisk utfordring. Eksempelvis vil disse pasientene trolig ha et jevnlig behov for å oppsøke leger for å få tilgang på nødvendige medikamenter.

3.5. Lovgivning i andre land

Det fremgår av høringsnotatet at xenotransplantasjon er midlertidig forbudt i Danmark og at Sverige i praksis har et forbud, men at dette ikke er nedfelt i lov. Det er i Storbritannia og USA utarbeidet retningslinjer for klinisk utprøving av xenotransplantasjon. Det ble i disse landene opprettet enheter som skulle vurdere søknader om klinisk utprøving av xenotransplantasjon, men disse er enten lagt ned (USA) eller har tilsynelatende ingen aktivitet (UK).

De positive implikasjonene av alle forskningsfelt, som er i medienes søkelys, blir lett oversøgt. Dette følger normalt av forskernes genuine entusiasme og kunnskapsbegjær, medienes søken etter nyheter og bruk av tabloide overskrifter (se faksimile fra The Times, 1995), pasientorganisasjoners sterke ønske om behandling for nettopp deres sykdom og lovgivernes ønske om å være i forkant av utviklingen.

Xenotransplantasjon har vært gjennom sin periode med kraftig oversalg og deretter tilbakeslag. Bioteknologinemnda mener at en prosess knyttet til etableringen av en egen, meget omfattende lov som fokuserer på transplantasjon og behandling med xenotransplantasjon, bidrar til et nytt oversalg av fremtidsutsiktene til xenotransplantasjonsfeltet. Den pågående høringen og den bebudede debatten i Stortinget vil i seg selv kunne bidra til å gi falske forhåpninger til de som i dag venter på organer.

Bioteknologinemnda mener at dette oversalget er uheldig.

Bioteknologinemnda mener at xenotransplantasjon er et forskningsområde som må konkurrere om forskningsmidler på lik linje med annen medisinsk-, bioteknologisk- og helsefaglig forskning.

Bioteknologinemnda ser det heller ikke som nødvendig å etablere en egen nemnd for xenotransplantasjon. Hvis det etableres en nemnd for xenotransplantasjon blir det naturlig å spørre hvorfor det ikke også etableres nemnder for eksempelvis stamceller, genterapi, fosterdiagnostikk og gentester for å nevne noen andre forskningsområder. Bioteknologinemnda mener at spørsmål knyttet til xenotransplantasjon kan behandles på samme måte som de andre temaene av Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin (NEM), Sosial- og helsedirektoratet, Helse- og omsorgsdepartementet og Bioteknologinemnda.

Blir det aktuelt med kliniske studier med xenotransplantasjon vil det etter Bioteknologinemndas mening være tilstrekkelig å benytte de etablerte systemene for vurdering av klinisk utprøving (Legemiddelverket og de regionale komiteer for medisinsk forskningsetikk (REK)). Behovet for kompetanse på xenotransplantasjon vil kunne bli dekket ved å innhente spesialkompetanse om noen av disse instansene skulle ønske det.

En samlet Bioteknologinemnd mener at det midlertidige forbudet (moratoriet) mot xenotransplantasjon har fungert i praksis og bør videreføres. Bioteknologinemnda mener at xenotransplantasjon i overskuelig fremtid vil være å regne for grunnforskning og at det er mange viktige spørsmål som må avklares før det er aktuelt med transplantasjon av celler, vev eller organer fra dyr til mennesker. Denne grunnforskningen bør fortsette og Bioteknologinemnda mener at det først bør åpnes for xenotransplantasjon når nytten er funnet høy og risikoen meget lav. En

Trials to start next year as breakthrough in genetic engineering offers new hope

Pig hearts could end fatal shortage of transplant organs

THE JEREMY LAURANCE HEALTH CORRESPONDENT

[illegible]

On David White, director of research at Imvian, the British biotechnology company,

In 10 transgenic pig hearts used in these studies there had been no sign of hyperalcalosis rejection. This shows that the rejection problems involved in xenotransplantation are being solved. We have found a way

Dr David White of Inverness explains varieties that specially bred pigs can thwart organ reject

The truck involves equipping farmers' greenies with pig trailers, says. The greenies are responsible for the pressure that causes the surface of milk and can scratch off the sensitive greenies. Pigs are closer to farmers than monkeys in terms of

Dr. White said: "We are trying to make the pig heart as efficient as the human heart. Tissue and the pump we can get on it, the less likely it is to stick." Researchers aim to breed thousands of genetically modified pigs from which organs can be harvested.

John Walkowiak, director

transport services at Popworth hospital near Cambridge, said "it appears probable the way it is arranged to meet human clinical trials in 1996." It would be at least five years before animal experiments were generally available, he said.

Stephen Durrill, of the Health Secretary, announced the establishment of an advisory

videreføring av moratoriet vil også bidra til å hindre overselging av et felt som i dag ikke fremstår som spesielt lovende.

Bioteknologinemnda er av den oppfatning av om det i fremtiden skulle bli behov for en egen lovgivning knyttet til xenotransplantasjon bør dette kunne reguleres i allerede eksisterende lovgivning.

Grunnforskning knyttet til xenotransplantasjon er i dag tillatt og er ikke direkte påvirket av det gjeldende moratoriet mot klinisk forskning. Bioteknologinemnda er positiv til grunnforskning og preklinisk forskning knyttet til xenotransplantasjon, og ønsker å oppmuntre til videre arbeid med denne forskningen.

7. Behov for flere organer

Gapet mellom tilgang og etterspørsel på organer for transplantasjon øker stadig. Dette skyldes blant annet at:

- Organtransplantasjon i dag tilbys både til sykere pasienter og flere pasientgrupper enn tidligere.
- Det benyttes i dag ikke en absolutt aldersgrense, men pasientens biologiske alder blir vurdert.
- Forbedret medikamentell behandling, av for eksempel hjerte- og karlidelser, fører til at flere lever tilstrekkelig lenge til å få problemer med andre organer.

7.1. Flere donorer og bedrede rutiner for utnyttelse av mulige donorer

Det finnes flere måter å bidra til at antall tilgjengelige organer for donasjon øker. En oppfordring til å bære donorkort eller snakke med sine pårørende om organdonasjon bidrar positivt, men vil trolig ikke kunne bidra til å dekke etterspørselen alene.

Bedrede rutiner og organisering av arbeidet på sykehusene kan også bidra til få tilgang på flere organer. For eksempel vil flere organer kunne bli gjort tilgjengelig om det finnes gode rutiner for bruk av organer fra personer som dør rett før eller etter ankomst til sykehuset.

Fremskritt gjøres også for å kunne splitte organer slik at flere kan få organ fra én og samme donor, transplantere organer på tvers av blodgruppene og med større forskjeller i vevsforlikelighet.

Dette til tross er det liten tvil om at det må nye behandlingsmetoder til for å eliminere gapet mellom tilgang og etterspørsel på organer.

7.2. Alternativer til xenotransplantasjon

Blant de potensielt fremtidige alternativene til organdonasjon som nevnes i dag, i tillegg til xenotransplantasjon, er stamcelleteknologi, kunstige biologiske og mekaniske organer, genterapi og ulike former for medikamentell behandling. Vi vil ikke gå inn på disse alternativene her.

8. Annet

Hvis nye virussykdommer skulle oppstå, som følge av forsøk med xenotransplantasjon, er det viktig å også beskytte både frittlevende dyr og dyr som inngår i matproduksjon. En ny smittsom sykdom som for eksempel rammer gris vil kunne gjøre stor skade i verdens matvareproduksjon.

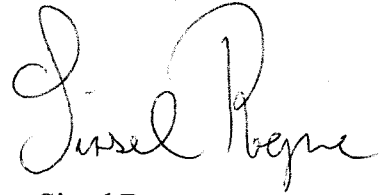
Det foreslås i definisjonene til ny lov (§ 3) at det også skal regnes som xenotransplantasjon der materiale fra dyr brukes som vekstmedium for humane celler eller vev som senere skal transplanteres til eller infuseres i pasienter. Bioteknologinemnda antar at det vil kunne være kliniske

protokoller som med denne definisjonen vil måtte regnes som xenotransplantasjon ved at det benyttes for eksempel blodserum fra kalver. Dette bør avklares før man eventuelt innfører en definisjon av xenotransplantasjon i norsk lovverk.

Med vennlig hilsen



Lars Ødegård
Leder



Sissel Rogne
Direktør

Saksbehandler: Ole Johan Borge